

Patricia Christina Liermann geb. Schmitt  
Dr. med.

## **Effekte der selektiven Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-Modulation am Mausmodell der Multiplen Sklerose**

Fach/Einrichtung: Neurologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten

Das therapeutische Repertoire bei der Behandlung der Multiplen Sklerose ist nach wie vor sehr begrenzt. In besonderem Maße gilt dies für die Prävention von Neurodegeneration und damit dem Korrelat bleibender neurologischer Behinderung. Es ist bereits seit längerem bekannt, dass TNF-Signalwege eine wichtige Rolle in der Pathologie der Multiplen Sklerose spielen. Aufgrund dieser Erkenntnis wurden bereits klinische Studien an MS-Patienten mit den global TNF-antagonisierenden Wirkstoffen Infliximab bzw. Lenercept durchgeführt. Die hohen Erwartungen an diese primär sehr vielversprechenden Therapiemöglichkeiten konnten jedoch leider nicht erfüllt werden, da keine Verbesserung der Symptome, sondern vielmehr eine Exazerbation der Multiplen Sklerose hervorgerufen wurde. Diese unerwarteten Ergebnisse führten zu einer detaillierten Untersuchung der Zusammenhänge von TNF-alpha und Multipler Sklerose. Studien zur Klärung dieser unerwarteten Ergebnisse offenbarten die unterschiedlichen Rollen der TNF-Rezeptoren-1 und -2 in der Pathogenese der Multiplen Sklerose. Während über den TNFR1 vorwiegend proinflammatorische Signale vermittelt werden, bewirkt der TNFR2 im Hinblick auf Multiple Sklerose und der Tiermodellerkrankung Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) eher protektive Signale. Aus pathomechanistischer Sicht erscheint es daher wünschenswert, das TNFR1-Signal bei erhaltenem oder sogar verstärktem TNFR2-Signal selektiv zu inhibieren.

Dieser selektive Ansatz der TNF-Modulation wurde in der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf potenziell therapeutische Effekte, insbesondere hinsichtlich Neuroprotektion, mit dem selektiven TNFR1-inhibierenden Antikörper ATROSAB und dem TNFR2-Agonist FC44-bis-TNFR2 an einem Tiermodell der Multiplen Sklerose, der MOG 35-55-induzierten Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), evaluiert. Unsere Kooperationspartner entwickelten auf der Basis von C57Bl/6J-Mäusen Mauslinien mit chimären TNF-Rezeptoren, die anstelle einer murinen eine humane extrazelluläre Domäne aufweisen, um die für den Menschen bzw. den menschlichen TNF-Rezeptor konzipierten Wirkstoffe im Mausmodell testen zu können.

Zwischen den humanisierten, modifizierten TNFR1k/i-Mäusen und den C57Bl/6J-Wildtyp-Mäusen konnten keine signifikanten Unterschiede im EAE-Krankheitsverlauf oder bei den histopathologischen Eigenschaften der EAE festgestellt werden. Die TNFR1k/i-Mäuse stellen daher ein adäquates Tiermodell zur Erforschung potenzieller im Menschen therapeutisch einsetzbarer Wirkstoffe dar.

Die selektive Inhibition des TNFR1-Signals mittels ATROSAB zeigte in der hier vorliegenden Arbeit, analog zu bisherigen in vitro und in vivo Studien, vielversprechende Ergebnisse. Die mit ATROSAB behandelten Tiere wiesen eine signifikant reduzierte EAE-Krankheitsaktivität auf. Histopathologisch konnte eine signifikant verminderte Demyelinisierung, sowohl in akuter, als auch in chronischer EAE, nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt akuter EAE konnte eine signifikant reduzierte Dichte aktivierter Mikroglia und Makrophagen beobachtet werden, während zum Zeitpunkt chronischer EAE-Aktivität eine signifikant verminderte T-Zell-Infiltration sowie eine deutlich signifikante Reduktion des axonalen Schadens der mit ATROSAB therapierten Versuchstiere festgestellt werden konnte. Unterschiede bezüglich einer verschiedenen ausgeprägten Astrogliose konnten nicht beobachtet werden. Der in der hier vorliegenden Arbeit verwendete humanisierte, selektive,

antagonistische Antikörper ATROSAB weist im Vergleich zu ähnlichen Wirkstoffen wie XPro1595 und PEG-R1antTNF mit einer Plasmahalbwertszeit von 10,5 Tagen gute pharmakokinetische Eigenschaften auf und besitzt durch die direkte Rezeptorinhibition einen sehr spezifischen Wirkmechanismus. Dies verspricht sowohl eine hohe Effektivität, als auch ein tendenziell günstiges Nebenwirkungsprofil.

Der TNFR2-Agonist FC44-bi-scTNFR2 konnte eine signifikante Reduktion der axonalen Schädigung, allerdings keine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität erwirken.

Beide hier evaluierten Strategien der TNF-Modulation, die Antagonisierung des TNFR1-Signals und die Agonisierung des TNFR2-Signals, stellen vielversprechende neue Ansätze für zukünftige neue Therapieoptionen der Multiplen Sklerose dar. Durch die Inhibition des TNFR1-Signals könnte nicht nur entzündlicher Demyelinisierung, sondern auch fortschreitender Neurodegeneration entgegengewirkt werden. Damit könnte man sowohl akute MS-Schübe abschwächen, als auch bleibender neurologischer Behinderung und damit dem Fortschreiten der Erkrankung vorbeugen. Die Verstärkung des TNFR2-Signals dient vorwiegend der Prävention neuronaler Degeneration, sodass vor allem die Kombination beider Wirkstoffe und die damit einhergehende selektive Inhibition des TNFR1-Signals bei gleichzeitig induziertem TNFR2-Signal, eine vielversprechende Möglichkeit darstellt, sowohl langfristiger Neurodegeneration, dem Korrelat bleibender neurologischer Behinderung, als auch akuter Entzündungsaktivität und Demyelinisierung im Sinne eines akuten MS-Schubs, vorzubeugen.